Aus dem Pathologischen Institut der Universität Erlangen
Direktor: Professor Dr. E. Kirch

Zur Kenntnis des Paget-Karzinoms der Brustdrüse

(An Hand von vier neuen Fällen)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt von

Alfred Ott
Medizinalpraktikant

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Dezember 1937

1938
Junge & Sohn, Universitäts-Buchdruckerei, Erlangen

1938/63

Referent: Professor Dr. E. Kirch

Dekan: Professor Dr. R. Greving

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Als im Jahre 1874 James Paget im St. Barth. Hospital Reports seine grundlegende Arbeit über 15 Fälle unter dem Titel: „On disease of the mammary areola preceeding cancer of the mammary gland" veröffentlichte, zeichnete er kurz folgendes klinische Bild: Bei Frauen von über 40 Jahren entsteht an der Mamilla und der umgebenden Areola eine Affektion von intensiv roter Farbe und fein granulierter Oberfläche. Die Hornschicht löst sich in diesem Bereich von der Unterlage ab, so daß die Cutispapillen stellenweise frei liegen und eine dünne seröse Flüssigkeit absondern. Das Ganze gleicht dem Bild eines chronischen Ekzems mit Schuppen- und Krustenbildung und geht früher oder später in ein Karzinom über. Diese Beobachtungen Pagets wurden sehr bald von mehreren Autoren bestätigt, so daß dieses charakteristische, jedoch in seiner Pathogenese noch sehr ungeklärte Krankheitsbild nach ihm den Namen: „Pagets disease of the nipple" erhielt.

Wie verschiedenartig auch heute noch die Anschauungen über die Pathogenese der Pagets disease sind, erfahren wir aus der Literatur. Während die einen Autoren eine primäre Entstehung des Karzinoms in der Epidermis als Ursache sehen, verlegen andere den Ausgangspunkt der äußeren Erscheinungen der Haut in die Brustdrüse und deren Ausführungsgänge und betrachten die Veränderungen im Bereich der Brustwarze als einen sekundären Vorgang und zwar als ein Übergreifen eines primären Karzinoms des Drüsenkörpers auf die Epidermis oder auch als eine Metastasierung von der Tiefe aus. Ausnahmslos fanden alle Autoren, die sich mit dem histologischen Bild der Erkrankung beschäftigten, auffallend helle, blasige Zellen mit großen dunklen Kernen, sog. Pagetzellen. Auch in der Anschauung über diese Zellen konnte bisher kein übereinstimmendes Ergebnis erzielt werden. Es ist heute die Frage, ob wir es hier mit der frühesten Entstehung erster Krebszellen oder mit Degenerationsprodukten der epidermalen Zellelemente zu tun haben oder ob es sich um Zellen eines primären Karzinoms des Drüsenkörpers, also sekundär in der Epidermis wuchernder Karzinomzellen handelt.

An Hand von vier eigenen Fällen, die im Laufe der letzten Jahre dem Erlanger Pathologischen Institut zur histologischen Bearbeitung zugesandt wurden, will ich zu diesen Fragen der Pagets disease nunmehr Stellung nehmen.

An dieser Stelle möchte ich nicht versäumen, Herrn Dr. Brommer, Kreiskrankenhaus Sonneberg, Herrn Professor Dr. Friedrich, Städtisches Krankenhaus Ulm, Herrn Dr. Noppe, Krankenhaus Dinkelsbühl, und Herrn Professor Dr. Stahnke, St.-Marien-Krankenhaus Ludwigshafen-Gartenstadt, für die freundliche Übersendung der Krankenberichte der einzelnen Patientinnen verbindlich zu danken.

I. Fall.

Professor Dr. Stahnke, St.-Marien-Krankenhaus, Ludwigshafen-Gartenstadt.

Einlauf Nr. 2772/36. 46jährige Frau.

Klinischer Befund: Seit 2 Jahren bestand im Bereich der linken Brustwarze eine kleinhandtellergroße, ekzemartige, stark nässende und juckende Hautveränderung, die jeder Therapie trotzte. Ab und zu verspürte die Patientin leichtes Ziehen, aber niemals Schmerzen. Die linke Brustwarze war vollständig eingezogen. In der Tiefe der Brust war keine Knotenbildung feststellbar, und auch die Achseldrüsen waren davon frei. Die erkrankte Partie war auf der Unterlage gut verschieblich. In letzter Zeit nahmen die ekzemartigen Veränderungen zu, und es trat jetzt der Verdacht auf ein Brustdrüsenkarzinom auf. Deshalb wurde am 12. August 1936 die Operation vorgenommen.

Makroskopischer Befund: Eingesandt wurde ein doppelfaustgroßes Mammaamputationspräparat mit anhaftendem axillarem Fettgewebe. Die Mamilla ist deutlich eingezogen, ihre Umgebung eingeebnet, von der Areola ist nichts mehr erkennbar. Im Bereich der Mamilla ist die Haut braunrötlich verfärbt, etwas unregelmäßig, mit kleinen Schuppen bedeckt, und man hat hier den Eindruck eines Ekzems. Auf dem Schnitt kommt derbes grauweißes Gewebe zutage. Die ganze Mamma ist außerdem von einem feinen grauweißen Netzwerk durchzogen, das zahlreiche gelbe Punkte enthält. Ein eigentlicher Karzinomknoten ist nicht aufzufinden. Im axillaren Fettgewebe finden sich mehrere bis bohnengroße Lymphknoten.

Histologischer Befund: In den Randpartien seitlich der Mamilla befindet sich gut ausgebildete Epidermis ohne erkennbare Veränderung. Im Bereich des klinisch angenommenen Ekzems ist der Aufbau der Epidermis vollständig zerstört und zwar findet sich eine scharfe Abgrenzung zwischen normaler und veränderter Epidermis. Man erkennt, besonders in der Basalzellschicht eingelagert, reichliche, große, blasige Zellkomplexe mit reichlichen Mitosen. Durch die Entwicklung dieser durch atypische

Kernstrukturen ausgezeichneten Zellen ist der Aufbau der Epidermis in diesem Bereich zerstört. Die Epidermis selbst ist hier im ganzen verbreitert, die Papillarkörper sind betont und man erkennt deutliche zapfenförmige Ausläufer der Epidermis in die Cutis hinein. Dennoch ist die Grenze gegen die Cutis zu relativ scharf und es besteht noch kein infiltrierendes und destruierendes Wachstum dorthin. Dagegen ist das Destruierende und Infiltrierende in der Epidermis deutlich. Die karzinomatösen Zellkomplexe lassen sich vor allem entlang der Drüsenausführungsgänge tief in die Mamilla hinein verfolgen und hier sind die erweiterten Drüsengänge völlig mit Krebszellen angefüllt. In der Tiefe zeigen die Drüsengänge ausgedehnte Neigung zur Nekrose und die Drüsenlumina sind hier vollständig mit nekrotischem Material angefüllt. In der Cutis längs der Epidermis besteht eine sehr kräftige reaktiv entzündliche Zellinfiltration, vorwiegend aus Lymphocyten und Plasmazellen und wenig eosinophilen Leukocyten bestehend, besonders auch entlang der Gefäße in die Tiefe hinein.

Das Mammabindegewebe ist nicht deutlich vermehrt und es besteht keine wesentliche Hyalinisierung. Das Probeexzisionsstückchen war nur walnußgroß, so daß Mammadrüsenläppchen darin nur spärlich enthalten waren. Sie zeigten keine wesentlichen Veränderungen. Die Lymphknoten in der Achselhöhle sind frei von Karzinomeinlagerungen. Sie zeigen eine entzündliche Hyperplasie unspezifischer Art und sind zum Teil von Fettgewebe durchwachsen.

II. Fall.

Dr. Noppe, Krankenhaus Dinkelsbühl.

Einlauf Nr. 1945/37. 49jährige Frau.

Klinischer Befund: Von Krebserkrankung in der Familie war der Patientin nichts bekannt. Früher konnte sie wegen starker Schmerzen an der Brust nie stillen. Die ersten klinischen Krankheitserscheinungen traten vor einem halben Jahre auf und äußerten sich in Form eines Ekzems, welches stark näßte und im Bereich der Mamilla zur Ulceration führte. In der Achselhöhle fanden sich bereits vergrößerte Lymphknoten. Da die Hauterscheinungen trotz intensivster Behandlung keine Heilungstendenz zeigten, wurde zunächst eine Probeexzision ausgeführt, später auch noch die ganze Mamma amputiert.

Makroskopischer Befund der Probeexzision: Eingesandt wurde ein 5 : 3 : 3 cm messendes Exzisionsstück aus der Mamma, eine über haselnußgroße Mamilla enthaltend, die mehrere kleine weiße Prominenzen aufweist. Auf dem Schnitt ist sie von derbem, weißem Gewebe, und die Haut ist hier etwas unregel-

mäßig zum Teil bräunlich verfärbt. Im anhaftenden Fettgewebe ist nichts Verdächtiges aufzufinden, besonders nichts von tumorverdächtigen Lymphknoten.

Histologischer Befund: In den seitlich der Mamilla gelegenen makroskopisch unveränderten Hautpartien erkennt man eine gut ausgebildete Epidermis mit ziemlich flacher Hornschicht an der Oberfläche. Gegen die Mamilla zu erscheinen in scharfer Grenze zum Gesunden karzinomatöse Zellinfiltrate in der hier schon stark verdickten Epidermis. Hier im Bereich der klinisch beobachteten Hautveränderungen sind große, helle, blasige Zellen mit dunklem Kern, sog. Pagetzellen zu erkennen, die deutliche Zell- und Kernpolymorphien zeigen mit mäßig reichlichen Mitosen. In der Gegend der Mamilla nehmen die Pagetzellen an Häufigkeit zu und bilden hier ausgesprochene Zellnester. Durch das destruierende und infiltrierende Wachstum des Karzinoms ist die Epidermis oft völlig zerstört. Gegen die Cutis zu besteht dagegen eine relativ scharfe Abgrenzung, so daß hier noch nicht von einem destruierenden und infiltrierenden Wachstum gesprochen werden kann im Vergleich zur Epidermis, wo das Infiltrierende und Destruierende in derselben deutlich zutage tritt. Im Bereich der Mamilla wächst aber das Karzinom schon in einzelnen Zapfen, stellenweise auch mehr unregelmäßig in das subkutane Gewebe ein. Man erkennt überall die hellen, blasigen Pagetzellen in Nestern und Strängen angeordnet. In der Cutis, parallel zur Epidermis, verläuft wieder eine dichtzellige Zone von Lymphocyten und Plasmazellinfiltraten mit wenig eosinophilen Leukozyten. Diese Infiltrate finden sich auch zwischen den Pagetzellnestern in reichlicher Menge eingestreut.

Nach der Tiefe zu nehmen die diffusen Zellinfiltrate deutlich ab. Sie sind nur mehr herdförmig um die Gefäße herum festzustellen. Aber auch in der Umgebung der Ausführungsgänge der Mamilla dringen sie nach der Tiefe in wechselnder Häufigkeit. Diese Ausführungsgänge sind ebenfalls angefüllt von den schon im Epithel beschriebenen großen, hellen, blasigen Zellen mit Zell- und Kernpolymorphien und mäßig reichlichen Mitosen. Dabei sind kleinere und größere Drüsenschläuche vollkommen von karzinomatösem Material ausgefüllt. In der näheren Umgebung der Drüsenläppchen sind hie und da einige umschriebene Karzinomnester zu erkennen. Größtenteils sind die Drüsenläppchen gut erhalten. In einzelnen Drüsenläppchen finden sich aber schon ziemlich reichliche Zellinfiltrate und auch hier sind gelegentlich kleinere Nester von hellen Zellkomplexen eingewuchert. Zuweilen beobachtet man auch ein Einsprossen von Bindegewebe in sie unter Druckatrophie der einzelnen Läppchen. Das Mammabindegewebe ist deutlich ver-

mehrt und es besteht stellenweise schon eine geringe Hyalinisierung.

Etwa ½ cm unterhalb der Epidermis findet sich eine über stecknadelkopfgroße Tumorpartie, die in den Schnittpräparaten keine direkten Zusammenhänge mit der Oberfläche erkennen läßt. Sie ist rundlich, zeigt helle, große, blasige Zellen, sog. Pagetzellen in reichlicher Menge, die meist in Nestern und Strängen in das Bindegewebe der nächsten Umgebung einwachsen, stellenweise sind auch drüsenschlauchähnliche Bildungen festzustellen. Es dürfte sich wohl hier um ein Karzinom vom Typus des Carcinoma simplex handeln, gelegentlich wird man auch bei den drüsenschlauchähnlichen Gebilden an ein Adenokarzinom erinnert.

Bei der Glykogenfärbung des Präparates nach Best ergab sich ein stark positiver Befund. Die Pagetzellen enthielten alle reichlichen Mengen von Glykogen in Schollen und Körnerform abgelagert.

Später wurde auch noch die amputierte Mamma zugesandt.

Einlauf Nr. 2318/37.

Makroskopischer Befund: Es handelt sich um ein überfaustgroßes Mammaamputationspräparat. Seitlich findet sich an ihr eine etwa 6 cm lange Probeexzisionsnaht. Von tumorverdächtigem Gewebe ist in ihrer Umgebung nichts mehr zu erkennen. Im anhaftenden Fettgewebe ist dagegen ein etwa walnußgroßer Lymphknoten festzustellen, der derbes weißes tumorverdächtiges Gewebe enthält, offenbar eine Metastase. Außerdem sind noch mehrere vergrößerte Lymphknoten zu finden.

Histologischer Befund: Histologisch findet sich in der großen Lymphdrüse ein sicheres Karzinom und zwar wiederum ausgesprochen großzellig in Nestern und Strängen wachsend, auch glaubt man hie und da Übergänge zum unreifen Adenokarzinom zu sehen. Es sind ziemlich viele Mitosen nachweisbar. Im Bereich der Operationsstelle von neulich sind keine sicheren Karzinomreste zu erkennen, sondern nur starke reaktiv entzündliche Zellinfiltrate und etwas Eisenpigment.

III. Fall.

Professor Dr. Friedrich, Ulm, Städtisches Krankenhaus. Einlauf Nr. 784/36. 41jährige Frau.

Klinischer Befund: In der Umgebung der linken Brustwarze bestand seit mehreren Wochen eine flächenhafte nässende Excoriation, die immer wieder heilte und dann wieder exacerbierte, ähnlich einem chronischen Ekzem. Seit einigen Tagen bemerkte

man im inneren oberen Quadranten der linken Brust eine leichte Verdickung. In der Achselhöhle fanden sich keine vergrößerten Lymphdrüsen. Zunächst wurde die Diagnose eines nässenden Ekzems gestellt, erst später trat der Verdacht auf, daß es sich um ein Karzinom handle, worauf eine Probeexzision vorgenommen wurde.

Makroskopischer Befund: Eingesandt wurde eine etwa 2 cm lange ovaläre Exzision mit eingelagerter Mamilla, die etwas groß und derb erschien. Die überziehende Haut läßt an dem gehärteten Stück keine geschwürigen oder wunde Stellen erkennen.

Histologischer Befund: Auch dieser Fall unterscheidet sich histologisch nicht wesentlich von den früher untersuchten Fällen. Es besteht wieder eine scharfe Grenze gegen das unveränderte Epithel der Umgebung. Gegen die Mamilla ist eine zunehmende Verdickung der Epidermis festzustellen. Das Karzinom wächst hier in der Epidermis destruierend und infiltrierend. Die in den früheren Fällen typischen Pagetzellen sind hier wieder deutlich in nester- und strangförmiger Anordnung zu erkennen. Zwischen den Pagetzellen sind oft Stränge von verdrängten und zusammengepreßten Stachelzellen stehen geblieben. Stellenweise ist die Epidermis im Aufbau vollständig zerstört. Die Verhornung ist stärker als in den früheren Fällen, auch im Bereich der Pagetzellen. Unter der erkrankten Haut in der Cutis verläuft ein kräftiger Saum von Lymphocyten und Plasmazellen mit wenig eosinophilen Leukocyten. Die Ausführungsgänge und die Drüsenschläuche sind größtenteils cystisch erweitert und mit reichlichem krebsigen Material angefüllt, das dieselben Zellformen erkennen läßt, die bereits in der Epidermis gefunden wurden. Daneben besteht eine ausgedehnte Neigung zur Nekrosenbildung in den Drüsenschläuchen, die zum Teil vollständig mit nekrotischem Material ausgefüllt sind. Wie unter der Haut finden sich um die Ausführungsgänge starke Lymphocyten und Plasmazellinfiltrate mit wenig eosinophilen Leukozyten.

Es besteht eine deutliche Vermehrung des Mammabindegewebes mit starker Hyalinisierung. Stellenweise finden sich geringe Zellinfiltrate von Lymphocyten und Plasmazellen im Bindegewebe. Die Drüsenläppchen sind nicht wesentlich verändert.

IV. Fall.

Dr. Brommer, Kreiskrankenhaus, Sonneberg.

Einlauf Nr. 2941/37. 44jährige Frau.

Klinischer Befund: Seit Anfang Januar 1936 war im lateralen Teil der rechten Mamma ein etwa kleinhandtellergroßer,

derber Tumor zu fühlen, der auf der Unterlage gut verschieblich und mit der Haut verwachsen war. Die Mamilla war stark eingezogen. Die regionären Lymphdrüsen waren nicht vergrößert. Am 5. Mai 1936 wurde die Operation des Tumors ausgeführt.

Eingesandt wurden zwei je mandelgroße Exzisionsstücke, die Teile eines derben grauen Knotens darstellen.

Histologisch ergab sich ein großzelliges, solides Mammakarzinom mit vielen Mitosen, mit vorwiegend intrakanalikulärem Wachstum. Dabei sind die zentralen Abschnitte der intrakanalikulären Füllung vielfach nekrotisch und zum Teil schon verkalkt. Es sind auch noch karzinomfreie Teile von Gewebe vorhanden.

Weiterer klinischer Verlauf: Am 12. Juli 1937 kam die Patientin wieder in ambulante Behandlung. Die rechte Mamilla war entzündet und gering infiltriert. An der Oberfläche bestand eine etwas bräunliche Unregelmäßigkeit. Diese Erscheinung ähnelte einem leichten Ekzem. Auf Zinksalbenbehandlung besserte sich die Erscheinung nicht, deshalb wurde die Exzision ausgeführt.

Makroskopischer Befund: Eingesandt wurden zwei bis walnußgroße Mammaexzisionsstücke. Das eine davon enthält derbes, weißes Gewebe. An der Oberfläche besteht eine bräunliche Unregelmäßigkeit der Haut, sie ist hier etwas prominierend und zeigt feine faserige Auflagerungen. Das zweite Stück besteht meist aus Fettgewebe. Es haften keine Lymphknoten an.

Histologischer Befund: Histologisch zeigen die Drüsenausführungsgänge sehr reichliche fibroepitheliale Exkreszenzen und epitheliale Sprossungen. Man erkennt deutliche Zell- und Kernpolymorphien und mehrere Mitosen. Stellenweise sind die Drüsengänge vollständig vollgewuchert und die Veränderungen reichen bis an die Oberfläche. Die überziehende Epidermis ist zum Teil noch völlig frei von irgendwelchen Veränderungen. Im Bereich der schon makroskopisch erkennbaren ekzematösen Veränderungen ist die Epidermis von wesentlich unreiferen Zellformen durchsetzt, die deutlich Zell- und Kernpolymorphien aufweisen und zum Teil blasig umgewandelt sind. Es handelt sich hier offenbar wieder um die sogen. Pagetzellen. Ursprünglich liegt also bereits ein echtes Karzinom in den Gängen der Mamilla vor, das auf die oberflächliche Epidermis übergegriffen hat und hier das Ekzem makroskopisch vortäuscht. In Wirklichkeit ist überall der plattenepitheliale Überzug vorhanden. Es finden sich aber reichliche, stellenweise sogar sehr reichliche, entzündliche Zellinfiltrate, vorwiegend aus Lymphocyten, Plasmazellen und Histiocyten und hin und wieder einige eosinophile Leukocyten. Diese Zellinfiltrate reichen ziemlich tief in das Unterhautgewebe hinein und liegen

hier vorwiegend perivasal. Das Bindegewebe strahlt zum Teil zwischen die einzelnen Drüsenschläuche ein, ist etwas vermehrt, stellenweise mit geringer Hyalinisierung.

Fassen wir diese vier Fälle zusammen, so handelt es sich um Frauen im Alter von 41 bis 49 Jahren mit dem klinischen Bilde eines scheinbaren Hautekzems rings um die Mamilla herum, wobei die pathologisch-anatomische Untersuchung ein einwandfreies Karzinom in Epidermis und im Innern der Brustdrüse ergab, wie es für die Pagetsche Krankheit charakteristisch ist. Die am Operationsmaterial eingehend durchgeführte histologische Untersuchung meiner vier Fälle ergab im wesentlichen übereinstimmende Ergebnisse. Es bestand stets eine scharfe Grenze zum Gesunden. Schon im Bereich der makroskopisch unveränderten Epidermis fanden sich in Cutis und Subcutis stellenweise stärkere Anhäufungen von Zellinfiltraten, unter denen Lymphhocyten und Plasmazellen vorherrschten. Im Bereich des Warzenhofes und der Mamilla war die Epidermis oft wesentlich verdickt und in ihr fanden sich in allen vier Fällen ausgesprochene Herde und Nester der sogen. Paget-Zellen in reichlicher Menge. Diese Zellen waren deutlich größer als die normalen Epidermiszellen, von polyedrischer bis rundlicher Form, vorwiegend ausgesprochen hell, mit vakuolisiertem Protoplasma. Der dunkel gefärbte Kern war oft an den Rand der Zelle gedrängt und nahm dort vielfach Eiform bis Sichelform an. Einzelne Zellen enthielten mehrere Kerne zugleich. Reichliche Mitosen waren in diesen Zellen bei allen Fällen nachzuweisen. Diese Pagetzellen fand ich vor allem in der Stachelzellschicht der Epidermis. Die Basalzellschicht und die bedeckende Hornschicht erschien aber oft von den Pagetzellen verdrängt und schließlich ersetzt, so daß die Epidermis nur noch aus derartigen Zellnestern bestand. Oft waren zwischen den Pagetzellnestern Stränge von Stachelzellen stehen geblieben, die stark komprimiert erschienen. In allen Fällen hatte man deutlich den Eindruck von destruierendem und infiltrierendem Wachstum in der Epidermis, während im II. Fall auch ein Übergreifen auf die Cutis beobachtet werden konnte. Längs der Epidermis in der Cutis wurde konstant ein mehr oder weniger dichter meist ununterbrochener Saum von Lymphocyten und Plasmazellinfiltraten, neben eosinophilen Leukocyten und spärlichen Histiocyten gefunden. Der Infiltrationswall zeigte nach unten stets eine relativ scharfe Begrenzung.

Die Drüsenausführungsgänge im Bereich der Mamilla waren zum Teil zylindrisch oder cystisch erweitert und in allen vier Fällen mit krebsigem Material ausgefüllt, welches bemerkenswerterweise ebenfalls reichliche Pagetzellen erkennen ließ. In der Umgebung dieser karzinomatös veränderten Ausführungsgänge fand sich oft

ein massiges Infiltrat von Lymphocyten und Plasmazellen, ähnlich dem unter der veränderten Epidermis. In der Tiefe zeigten die Drüsengänge verschiedentlich ausgedehnte Neigung zur Nekrose und die Drüsenluminas waren zum Teil vollständig mit nekrotischem Material angefüllt.

Die in den vier Fällen zum Teil nur spärlich vorhandenen Drüsenläppchen waren teilweise unverändert, teilweise waren schon kleinere Karzinomnester in sie eingewuchert. Man muß annehmen, daß das Karzinom auch schon auf die Drüsenläppchen der nächsten Umgebung übergegriffen hat.

Fall II zeigte eine geringe diffuse Mammafibrose mit Einstrahlen des Bindegewebes in die Drüsenläppchen unter Druckatrophie derselben, während Fall IV im ganzen das Bild der Fibrosis mammae cystica bot. Das Bindegewebe des Falles III war gleichfalls im Sinne einer Mammafibrose deutlich vermehrt, mit starker Hyalinisierung aber ohne Cystenbildung, während das Bindegewebe des Falles I im wesentlichen unverändert erschien.

Betrachten wir vergleichend die klinischen Angaben, zunächst bezüglich des Lebensalters, so fällt auf, daß der Beginn der Erkrankung in unseren vier Fällen zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr liegt. Es handelt sich um Frauen von 46 bzw. von 49, 41 und 44 Jahren. Der Beginn der Erkrankung lag meist ein bis zwei Jahre zurück. Im Fall I wurden die ersten klinischen Erscheinungen vor zwei Jahren bemerkt, während sie im Fall II vor einem halben Jahr auftraten. Im III. und IV. Fall lag der Beginn der Erkrankung erst einige Wochen zurück.

Die Art der Veränderung im Bereich der Mamilla war bei allen Patientinnen ziemlich ähnlich. Immer bestand klinisch eine ekzemartige stark nässende, juckende Hautveränderung im Bereich der Brustwarze, die im I. Fall kleinhandtellergroße Ausdehnung erreichte, sonst in etwas kleinerer Ausdehnung um die Mamilla lokalisiert blieb. Die Erscheinung trotzte jeder medikamentösen Therapie. In der Tiefe der Brust war im Fall I keine Knotenbildung festzustellen, dagegen war im III. Fall im inneren oberen Quadranten eine leichte Verdickung und im IV. Fall im lateralen Teil der rechten Mamma ein etwa kleinhandtellergroßer derber Tumor zu fühlen. Die Mamilla war im I. und IV. Fall deutlich eingezogen, während in den anderen Fällen nichts von einer Einziehung zu sehen war. Im Fall II waren Metastasen in den Achseldrüsen nachzuweisen, in den übrigen Organen des Körpers dagegen nicht.

Stets wurde bei der ersten Untersuchung an ein chronisches Ekzem gedacht, bis endlich, nachdem alle medikamentöse Therapie

versagte, der Verdacht, daß es sich um einen malignen Tumor handle, auftauchte. Im III. Fall war besonders bemerkenswert, daß der erstbehandelnde Arzt bei der Chronizität des bestehenden Mammaekzems sofort den Verdacht auf einen Morbus Paget hatte. Klinischerseits wurde aber zunächst die Berechtigung dieses Verdachtes nicht anerkannt, vielmehr an ein atypisches Ekzem gedacht. Erst die histologische Untersuchung der daraufhin vorgenommenen Probeexzision konnte die Diagnose sichern.

Das Befinden nach der Operation war in allen Fällen zweifellos gut. Der Heilverlauf ging glatt vonstatten. Die Patientinnen erfreuen sich bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt guten Wohlbefindens. Rezidivbildung wurde bisher in meinen Fällen nicht beobachtet, allerdings ist seit der vorgenommenen Radikaloperation meist erst ein Jahr verflossen.

Zur Beantwortung der Frage nach der Pathogenese der Pagetschen Brustkrankheit sind vor allem drei Fragen von wesentlicher Bedeutung, die in gleicher Weise von sämtlichen Autoren, die sich mit dem Krankheitsbilde beschäftigt haben, immer wieder gestellt und erörtert wurden:

1. Wie sind die sogen. Pagetzellen zu erklären?
2. Ist die ekzemartige Hautaffektion oder der Krebs das Primäre?
3. Wo ist der Ausgangspunkt des Krebses zu suchen?

Die drei Fragen haben innere Zusammenhänge miteinander und lassen sich auch bei Prüfung und Beantwortung nicht völlig auseinanderhalten.

Über die Frage nach der Natur der Pagetzellen haben bis heute zahlreiche Autoren gearbeitet. Die Parasitentheorie, die namentlich Wickham und Darier vertreten haben, ist längst abgetan und hat heute nur mehr geschichtliche Bedeutung. Unna sah die wichtigste Veränderung bei der Pagetkrankheit in einer eigentümlichen Degeneration der Stachelzellen, die man als besondere Art von epithelialem Ödem bezeichnen könne. Einen ähnlichen Standpunkt nahmen auch Hannemüller und Landois ein, die die Pagetzellen als durch Osmose gequollene Epidermiszellen auffaßten. Auch Elbogen ließ die Pagetzellen durch Ödem und sekundäre Degeneration von Epidermiszellen entstehen. Nach Gaarenstroom sind sie durch Metaplasie aus den Epidermiszellen hervorgegangen. Lindt betrachtete die Pagetzellen als degenerierte Epidermiszellen und fand, daß zwischen den normalen Zellen der Epidermis und den typischen Pagetzellen eine ununterbrochene Kette von Übergängen bestehe. Eine wesentlich andere Anschauung über die Herkunft jener Zellen vertraten

v. Benjamins, Karg, Töröck, Matzenauer, Krogius und v. Winiwarter. Sie faßten die Pagetsche Krankheit als primäres Hautkarzinom auf und betrachteten demgemäß die Pagetzellen als erste Äußerung einer krebsartigen Umwandlung des Plattenepithels.

Bei Betrachtung meiner eigenen Fälle kann ich mich keinesfalls der Auffassung jener vorgenannten Autoren anschließen, die die Pagetzellen lediglich für degenerativ oder auch krebsig umgewandelte Epidermiszellen hielten. Schon das Vorkommen der Pagetzellen außerhalb der Epidermis und zwar in den Mammaausführungsgängen meiner Fälle macht es ganz unwahrscheinlich, daß diese Zellen lediglich degenerativ veränderte Epidermiszellen sind, und bei der etwaigen Annahme karzinomatös gewordener Epidermiszellen müßte zugleich auch ein nachträgliches Hineinwachsen ins Innere der Ausführungsgänge gefordert werden. In allen meinen Fällen hat man weit mehr den Eindruck, daß es sich hier um eine von dem Epithel der Ausführungsgänge oder des Drüsenkörpers der Mamma abstammende Zellart handelt. Von degenerierten oder zugrundegehenden Epithelien kann hier auch nicht die Rede sein, denn durch reichliche Mitosenbildung, die von mir, wie von verschiedenen Autoren (Karg, Jacobeus, Krogius, Pautrin, Levy, Salmon) festgestellt wurde, beweisen diese Zellen, daß sie sich in gesteigertem Wachstum befinden. Arnd hat schließlich durch die Anwendung der Glykogenfärbung nachgewiesen, daß die Pagetzellen ihr blasiges Aussehen einer Glykogeninfiltration verdanken. In meinem II. Falle bestätigte sich noch der reichliche Glykogengehalt dieser Zellen, obwohl das Material vorher bereits in Formol gehärtet worden war. In den übrigen Fällen war anscheinend durch die länger dauernde Fixierung in 10%igem Formalin das Glykogen nicht mehr nachzuweisen. Das Glykogen fand sich im Fall II in Schollen und Körnerform abgelagert. Zweifellos trägt diese Glykogenanhäufung zu dem großen blasigen Erscheinungsbild der Pagetzellen bei, aber die Meinungs Arnds, daß es sich nur um durch Glykogeninfiltration in ihrer Erscheinungsform veränderte Epidermiszellen handle, ist wohl abzulehnen.

Es liegt nun die Frage nahe, ob nicht schon normalerweise in der Mamma Glykogen vorkommt. Über normale Glykogenbefunde berichten v. Gierke und Lombardo, während Lubarsch und Arnd die Mamma glykogenfrei fanden. Über das Vorkommen von Glykogen in Mammakarzinomen habe ich nur wenig Angaben finden können. Nach Saltzmann und Arnd kommt es nie, nach Langhans fast nie darin vor. Behr, v. Gierke, Askanazy, Ewing fanden es gelegentlich.

Lubarsch berichtet, daß er in 9 Fällen von teils tubulösen, teils cystisch-adenomatösen Karzinomen Glykogen in sehr unregelmäßiger Form gefunden habe, ebenso fand Schultz-Brauns in den Zellen von Karzinomen von wechselndem Bau regelmäßig manchmal geringere, manchmal größere Mengen von Glykogen.

Eine neue Anschauung vom Wesen der Pagetzellen ergaben die Untersuchungen von Jacobeus. Er fand in drei Fällen ein Karzinom des Drüsenkörpers und stellte in einem Fall die Übereinstimmung von Pagetzellen mit Krebszellen fest. Die Pagetzellen betrachtete er als eingewanderte und intraepidermoidal wuchernde Krebszellen. Die gleiche Auffassung vertreten Schambacher, Kyrle, Hirschel, Reuter, M. B. Schmidt, Dietrich und Aschoff. In den Fällen von Schambacher, Dietrich, Reuter und Hirschel waren die Milchgänge der Ausgangspunkt des Krebses, in den Fällen von Kyrle und M. B. Schmidt hingegen der Drüsenkörper der Mamma. Ribbert vertritt ebenfalls die Ansicht, daß das Primäre das in der Tiefe wuchernde Karzinom ist und die Veränderung im Epithel das Sekundäre. Die in der Epidermis gefundenen Pagetzellen sind nicht metamorphosierte Plattenepithelien, sondern stammen von einem unabhängig von der Haut in der Tiefe sich entwickelnden Karzinom. Nach seiner Meinung sind es nicht nur die Karzinome der Milchgänge, die ein intraepidermoidales Wachstum zeigen, auch Drüsenkrebse von Zylinderepithelcharakter können in den Milchgängen weiterwachsen und schließlich zur Pageterkrankung führen. Schambacher hält ebenfalls die Pagetzellen für Krebszellen. Nach seiner Meinung geht der Krebs vom Epithel der Drüsengänge in der Mamilla aus, und wächst einerseits in die Tiefe und erscheint als Drüsenkarzinom, andererseits wuchert er flächenhaft in die Malpighische Schicht der Haut und verdrängt durch sein Vordringen die Epidermisepithelien und zerstört sie völlig.

Wie verhalten sich zu diesen Beobachtungen meine eigenen Fälle? In der Ansicht der vorgenannten Autoren, daß es sich hier um aus der Tiefe in die Epidermis eingewanderte und dort sich flächenhaft ausbreitende Karzinomzellen handelt, ist das Wesentliche der Pagets disease zu erblicken. Bei allen vier von mir untersuchten Fällen konnte ich deutlich von der Mamilla aus das infiltrierende und destruierende Wachstum der Karzinomzellen in der Epidermis feststellen. Charakteristisch erscheint mir vor allem das vermehrte Auftreten von Pagetzellen im Übergangsbereich zur gesunden Epidermis. Man gewinnt hier den Eindruck, als ob sich die Karzinomzellen geradezu in die Epidermis einbohren würden. Zwischen ihnen bleiben jeweils Stränge von Stachelzellen

stehen, die stark komprimiert erscheinen. Gegen die Mamilla zu, wo die Zahl der Pagetzellen stark zunimmt, ist dann deutlich ihre Anordnung in Nesterform vorherrschend. Im II. Fall erscheinen die Nester und Stränge schon als etwas größerer Komplex, der stellenweise in einzelnen Zapfen, stellenweise auch mehr unregelmäßig in das subkutane Gewebe einwächst. In den übrigen Fällen ist das Destruierende und Infiltrierende gegen die Cutis nicht so deutlich, daß man hier von einem ausgesprochenen Wachstum in dieser Richtung sprechen könnte.

Bemerkenswert sind in allen Fällen die sehr starken reaktiv-entzündlichen Zellinfiltrate vorwiegend aus Lymphocyten und Plasmazellen neben eosinophilen Leukocyten und Histocyten bestehend, die sich längs der Epidermis im Bereich der Cutis als breiter Saum hinziehen und als kräftige Abwehrreaktion gegen die Ausbreitung des Karzinoms nach dieser Richtung hin aufzufassen sind. Krogius betrachtet diesen Infiltrationswall als eine Reaktion des Bindegewebes auf den Reiz, der von der geschädigten Epidermis ausgeht. Karg faßt ebenfalls die Infiltration als Abwehrwall gegen die Krebswucherung auf.

Um die Frage, ob die Pagetzellen karzinomatös umgewandelte Epidermiszellen oder aus der Tiefe in die Epidermis eingewucherte Karzinomzellen sind, entscheidend zu behandeln, muß auf die Veränderungen in der Tiefe der Mamma näher eingegangen werden. Verfolgt man die Pagetzellen dorthin, so findet man sie, wie schon vorher betont, ausnahmslos in den vier von mir untersuchten Fällen innerhalb der Ausführungsgänge des Drüsenkörpers wieder. Diese Drüsenausführungsgänge sind vielfach mehr oder weniger stark erweitert und ihr Epithel zeigt teilweise schon deutlich ein Wuchern von Karzinomzellen, während sich in der Umgebung wiederum starke Zellinfiltrate finden. Meist sind jedoch die Drüsengänge vollständig mit krebsigem Material ausgefüllt, das reichlich Mitosen erkennen läßt. Im I. und III. Fall zeigen die Drüsenlumina ausgedehnte Neigung zur Nekrosenbildung und verschiedentlich sind sie vollständig mit nekrotischem Material angefüllt, ähnlich der Beschreibung von Schultz-Brauns: „In den intrakanalikulären Epithelsträngen finden sich häufig ausgedehnte sekundäre Veränderungen, insbesondere zentrale Nekrosen.“ Charakteristisch ist, daß alle vier Fälle die gleichen Befunde von Karzinom der Ausführungsgänge zeigen, zuweilen in derartig ausgeprägter Form, daß unser Augenmerk in erster Linie auf diese deutlichen Veränderungen gerichtet werden muß. In den Fällen von Schambacher, Dietrich, Reuter und Hirschel waren ebenfalls die Milchgänge Ausgangspunkt des Karzinoms. In meinem Fall I ist besonders deutlich die Mündung

eines aus der Tiefe kommenden Ausführungsganges im Bereiche der Mamilla zu verfolgen. An der Übergangsstelle kann man m. E. direkt das Einwandern von Karzinomzellen in die Epidermis beobachten. Sie bohren sich dort zwischen die Stachelzellschicht des Rete Malpighi unter Verdrängung derselben ein, um darin als jene hellen, sogen. Pagetzellen zu erscheinen. Die Stachelzellen werden durch das Eindringen der Karzinomzellen oft stark zusammengedrängt, so daß sich Hohlräume in der Epidermis bilden, die von den Karzinomzellen völlig ausgefüllt werden. So entstehen größere Pagetzellnester mit dazwischenliegenden Strängen von Stachelzellen. Dieses Bild ist besonders deutlich am Übergang zur unveränderten Epidermis zu beobachten. Dagegen ist gegen die Mamilla zu der destruierende Charakter zuweilen derartig stark, daß oft von der Epidermis kaum mehr etwas zu erkennen ist, sie ist völlig durchwuchert und zerstört. Dietrich schreibt darüber: „Erreicht ein Kanälchenkarzinom die Mamilla, so wächst es leicht in die basale Schicht der Epidermis ein und breitet sich in dieser aus. Die Epidermisschichten werden abgestoßen und es entsteht eine dunkelrote, unregelmäßig aussehende Fläche von ekzemartigem Aussehen. Das ist die intraepidermoidale Carcinose oder das Pagetcarcinom."

In anderen Fällen fanden teils die gleichen Autoren, teils sonstige Untersucher bei Pagets disease auch Drüsenzellkarzinome in der Tiefe des Mammagewebes, z. B. Kyrle, Schambacher, Hirschel, Elbogen, Hannemüller und Landois. V. Winiwarter fand ebenfalls in der Mamma unter der Epidermis, doch mit dieser in keinem Zusammenhang stehend, ein Drüsenzellkarzinom. Arzt und Kren fanden ein Carcinoma simplex. Arnd beschreibt in einem seiner Fälle ebenfalls einen Krebsknoten im Drüsengewebe, während er in den übrigen Fällen nur die karzinomatöse Umwandlung der Milchgänge feststellt. Schutz-Brauns fand in fünf Fällen ein Karzinom in der Tiefe der Drüse, das offenbar in den Lymphbahnen, entlang der großen Milchgänge, bis zur Mamilla vorgedrungen war. Das Übergreifen auf das Plattenepithel der Haut war in einem Fall besonders gut zu erkennen. Von einem Ausführungsgang brach direkt das Karzinom in das umgebende Epithel unter der Bildung von typischen Pagetzellen ein. Seine Beobachtungen sprachen sämtlich dafür, daß es sich beim Pagetkarzinom primär um ein Karzinom der Ausführungsgänge bzw. der Drüsenläppchen handelt mit Neigung zur intraepidermoidalen Ausbreitung. In meinem II. Fall fand ich ebenfalls im Mammagewebe ohne sichtbaren Zusammenhang mit den Veränderungen der Epidermis einen sehr kleinen Karzinomknoten mit typischen Pagetzellen in nester- und strangförmiger Anordnung. Daneben waren aber wiederum die Ausführungsgänge,

wie in meinen übrigen Fällen, voll von karzinomatösem Material, so daß ich die Anschauung gewann, daß es nur von den Ausführungsgängen der Mamilla zur intraepidermoidalen Ausbreitung der Karzinomzellen kommt, wobei der Ausgangspunkt des Karzinoms keine Rolle spielt. Die Pagetzellen sind also Karzinomzellen, die direkt von karzinomatösen Ausführungsgängen aus im Bereich der Mamilla in die Epidermis einwandern, um hier das Bild der intraepidermoidalen Karzinose hervorzurufen.

Zum Schluß noch ein Wort über die Folgerungen, die sich in klinischer Hinsicht aus den histologischen Befunden ergeben. Sie lassen m. E. nicht mehr zweifeln, daß es sich hier um ein Karzinom handelt, welches von den Ausführungsgängen in die Epidermis einwandert und zu dem sogen. Pagetkarzinom führt. Die klinischen Angaben, die ich über die vier Fälle erhielt, berichten durchweg von einer ekzemähnlichen Affektion, die sich meist in handtellergroßer Ausdehnung um die Mamilla lokalisiert. Die stark juckende und nässende Hautveränderung trotzt, wie wir aus den Berichten entnehmen können, hartnäckig jeder Therapie, was schließlich in allen Fällen die Operation veranlaßte. Die richtige Erkenntnis der Bösartigkeit eines länger dauernden vermeintlichen Ekzems an der Brustwarze und eine dementsprechend frühzeitige radikale operative Behandlung ist für das Leben des Patienten von höchster Bedeutung. Die radikale Operation sei deswegen dringend empfohlen, weil wir aus den histologischen Befunden entnehmen konnten, daß sich hinter der nur äußerlich und oberflächlich erscheinenden ekzemartigen Veränderung ein sicheres Karzinom verbirgt, dessen Ursprung längs der Ausführungsgänge oft bis tief in den Drüsenkörper reicht.

Die Angaben bezüglich des Erkrankungsalters, die sich bei Durchsicht der einschlägigen Literatur auffinden ließen, stimmen im wesentlichen mit meinen Befunden überein. So berichtete James Paget, daß vorwiegend Frauen nach dem 40. Lebensjahr von der Erkrankung befallen werden. Kaufmann schrieb vom gehäuften Auftreten der Pagets disease bei Frauen im Alter von 40 bis 60 Jahren. Fast alle in der Literatur beschriebenen Fälle traten jenseits des 40. Lebensjahres auf und es ist trotz Fehlens statistischer Angaben wegen der Seltenheit der Erkrankung anzunehmen, daß sich die Altersmittelwerte nicht in wesentlich anderen Zeiträumen bewegen, als bei sonstigen Mammakarzinomen. Das Durchschnittsalter für das Auftreten des gewöhnlichen Brustkrebses liegt etwa beim 50. Lebensjahr. Es beträgt nach Hagard 49, nach Lebert 50, nach Lane Claypon sowie nach Pack und Le Fèvre 51, nach Hoffmann und Wainright

51,9, sowie nach Gage Adams 53 Jahre. Die überwiegende Mehrzahl der Mammakarzinome liegt dicht um den Altersdurchschnitt herum, nach den Angaben von Egenolf fallen 61% zwischen 40—60 Jahren. Unter 40 Jahren nimmt das Mammakarzinom rasch an Häufigkeit ab. Auch oberhalb des 60. Lebensjahres nimmt die Zahl ebenfalls rasch ab. Im hohen Alter wird das Mammakarzinom selten beobachtet. Nach der Statistik von Pack und Le Fèvre kommen nur 2,6% aller Mammakarzinome im Alter von über 75 Jahren, nur 0,7% im Alter von 80 Jahren vor und jenseits des 90. Lebensjahres sind Mammakarzinome außerordentlich selten.

Karzinomknoten im Mammagewebe waren bei meinem Material in Fall III und Fall IV festzustellen, Metastasen in den Achseldrüsen nur in Fall II. Im allgemeinen treten bei gewöhnlichen Brustdrüsenkarzinomen sehr frühzeitig die ersten Metastasen in den Lymphknoten der Achselhöhle auf. Nach Deaver und Mac Farland finden sie sich schon vom 6. Monat und regelmäßig vom 13. Monat nach der Feststellung des Karzinoms und verschiedentlich wurden sogar Achsellymphknoten beobachtet, ohne daß klinisch trotz sorgfältigster Untersuchung ein Primärtumor zu finden war (Deaver, Mac Farland, Halsted). Irgendwelche Metastasen im übrigen Körper konnten noch in keinem meiner untersuchten Fälle beobachtet werden. Man kann also von einem nicht besonders bösartigen Verlauf des Karzinoms meiner Fälle sprechen. In der Literatur sind Fälle beschrieben, wo sich die Erkrankung 20 und mehr Jahre hingezogen hat (Kaufmann, Vignolo-Lutati). In anderen Fällen wieder (Krogius) verlief die Erkrankung in außerordentlich kurzer Zeit tödlich. Drüsenschwellungen und sonstige Metastasen traten meist erst gegen das Ende der Erkrankung auf. Genauere statistische Angaben über die Mortalität der Pagets disease waren jedoch wegen der Seltenheit der Erkrankung nirgends zu finden.

Zusammenfassung

An Hand von vier Fällen von Pagetscher Erkrankung aus dem Einlaufmaterial des Erlanger Pathologischen Instituts der letzten Jahre kam ich auf Grund der histologischen Untersuchung über die Entstehung der „Pagets disease of the nipple" zu folgendem Ergebnis:

1. Das Paget-Karzinom der Mamma entsteht offenbar in den Drüsenausführungsgängen der Mamilla und greift von dort aus auf die Epidermis der Hautoberfläche über.

2. Bei den sogenannten Pagetzellen handelt es sich um meist intraepidermoidal wuchernde Karzinomzellen.
3. Typisch für den Beginn des Pagetkarzinoms sind chronische ekzemartige Veränderungen an der Brustdrüse bei Frauen im Alter über 40 Jahren.
4. Beim Pagetkarzinom scheint es sich um eine nicht besonders bösartige Form des Karzinoms zu handeln.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. E. Kirch, Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Erlangen, für die wertvolle Unterstützung bei der Ausführung meiner Arbeit und für die freundliche Überlassung des Materials meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis

Arnd, W.: Über die Pagetsche Erkrankung der Brustwarze. Virchows Archiv 261, 700 (1926).
Arzt und Kren: Die Paget disease mit besonderer Berücksichtigung ihrer Pathogenese. Archiv f. Derm. 148, 284 (1925).
Aschoff, L.: Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Bd. II, S. 626.
Bormann, F. O. K.: Ein Beitrag zur Pagetschen Krankheit der Brustdrüse. Diss. Berlin 1917.
Bruhns: Pageterkrankung. Zbl. Hautkrankh. 40, 447 (1932).
Dietrich, A.: Über beginnenden Pagetkrebs und über Ekzem bei Karzinom der Mamma. Verh. dtsch. path. Ges. 17, 329 (1914).
— Lehrbuch der allgemeinen Pathologie u. pathologischen Anatomie. Bd. II, S. 296.
Erhardt: Über Pagets disease. Dtsch. Z. Chir. 54, 130 (1900).
Fabry, J., u. H. Trautmann: Beiträge z. Pagetschen Erkrankung. Arch. f. Derm. 69, 37 (1904).
Frankenthal, L.: Unsere heutige Auffassung von Pagetkrebs und ihre praktische Bedeutung. Dtsch. med. Wochenschr. 1930, 915.
Henke-Lubarsch: Handbuch der spez. path. Anatomie u. Histologie, Bd. VII_2.
Kaufmann: Lehrbuch der spez. path. Anatomie, Bd. II, S. 1053.
Krogius, A.: Beitrag zur Kenntnis von „Pagets disease of the nipple". Dtsch. Z. f. Chir. 73, 165 (1904).
Leeuwen, v.: Über Morbus Paget mammae. Zbl. Hautkrankh. 36, 712 (1931).
Mestschanski, J.: Über Pagets disease. Derm. Wochenschrift 86, 173 (1928).
Ribbert, H.: Über den Pagetkrebs. Dtsch. med. Wochenschrift 31, 1218 (1905).
Roch: Über Pagets Carcinom. Diss. Leipzig 1920.
Schambacher, A.: Anatomisches über „Pagets disease of the nipple". Dtsch. Z. Chir. 80, 332 (1905).

Schmidt, M. B.: Pagets Brustdrüsenerkrankung. Münch. med. Wochenschr. 59, 1250 (1912).
Schultz-Brauns, O.: Über den Pagetkrebs der Brustdrüse. Verh. dtsch. path. Ges. Wiesbaden 1932. Vgl. Ztbl. Path. 56, 251 (1932).
Winiwarter, v.: Über Pagetsche Krankheit. Archiv f. Derm. 85, 239 (1907).
Zieler, K.: Über die unter dem Namen „Pagets disease of the nipple" bekannte Hautkrankheit u. ihre Beziehung zum Carcinom. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 177, 293, 1904.
— Über intraepidermoidale Krebsausbreitung und die unter dem Namen „Pagets disease" bekannte Erkrankung der Haut. Verh. der dtsch. pathol. Ges. Jena, 1914, 335.

Lebenslauf

Als Sohn des Uhrmachermeisters Ernst Ott und seiner Ehefrau Johanna, geb. Lauterbach, bin ich am 15. August 1911 zu Erlangen geboren. Nach Besuch der Volksschule und der Oberrealschule zu Erlangen widmete ich mich dahier dem Studium der Medizin und bestand im Sommersemester 1933 die ärztliche Vorprüfung. In den folgenden Semestern studierte ich in München und Erlangen, wo ich im Herbst 1937 die ärztliche Prüfung ablegte. Anschließend betätigte ich mich als Medizinalpraktikant am Pathologischen Institut der Universität Erlangen. Gegenwärtig bin ich im Ambulatorium der Medizinischen Klinik beschäftigt.